

VACCINATION CONTRE LE PALUDISME

SI PRÈS DU BUT, L'ARGENT NE DOIT PAS MANQUER !

En dépit de bien des déconvenues, et avec toute la prudence nécessaire, on a désormais assez d'arguments pour penser que l'élaboration d'un vaccin efficace est possible. Le pire scénario serait toutefois que l'effort financier et industriel nécessaire à sa mise au point soit insuffisant alors que, dans le même temps, la progression de la résistance aux antipaludiques et aux insecticides franchirait une nouvelle étape...

Frédéric Méchai*, Pierre Loulergue, Olivier Bouchaud***

* Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU Avicenne, AP-HP, université Paris-13, Bobigny.

** Centre d'investigation clinique en vaccinologie Cochin-Pasteur, CHU Cochin, AP-HP, Paris. olivier.bouchaud@avc.aphp.fr

Le paludisme, dont la morbidité est principalement due à *Plasmodium falciparum*, est une infection endémique dans environ 100 pays à travers le monde avec plus de 2,5 milliards de personnes exposées. Environ les trois quarts d'entre elles se trouvent en Afrique subsaharienne. Loin derrière l'Afrique, ce sont également l'Asie et l'Amérique latine qui sont concernées, avec un risque de transmission beaucoup plus faible. Dans plus de 85 % des cas, la maladie touche des enfants âgés de moins de 5 ans car non encore protégés par l'immunité acquise.¹ Le paludisme est donc plus que jamais un problème de santé publique majeur à travers le monde, même si, ces 10 dernières années, des avancées significatives ont été réalisées du fait de l'intensification de la lutte antivectorielle, de l'accès facilité à des diagnostics plus précoces grâce aux tests « rapides » et des nouvelles combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (dites ACT pour *artemisinin combined therapy*) plus efficaces et ayant un impact sur la chaîne de transmission. Ainsi, en 2010, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait

qu'il y avait eu 216 millions de cas de paludisme à travers le monde responsables de 650 000 décès.² En comparaison, l'estimation du nombre de cas était de 300 millions, avec près de 1 million de décès en 2000, principalement en Afrique (91 %) et dans le Sud-Est asiatique (6 %).

Le développement d'un vaccin efficace et compatible avec un usage étendu est donc un objectif majeur car, conjugué aux autres outils de lutte contre le paludisme, il pourrait transformer l'épidémiologie de ce fléau mondial, particulièrement en Afrique, en un problème de santé « contrôlé ». Il s'avère cependant difficile, comme en atteste la mobilisation de chercheurs depuis plus de 40 ans sans qu'un vaccin efficace soit disponible aujourd'hui.

Ces difficultés de mise au point d'un vaccin sont liées à la complexité et la mauvaise connaissance des mécanismes d'interaction entre *P. falciparum* et le système immunitaire de l'homme infecté, à la complexité du parasite lui-même et de son cycle de reproduction, avec notamment une forte variabilité antigénique, et à l'absence de modèle animal.

Une fois ces complexités techniques surmontées, d'autres freins à la mise à disposition effective et large d'un vaccin seront à prendre en compte. Ils sont d'ordre économique et logistique, puisque la cible principale de ces vaccins consiste essentiellement en des personnes vivant dans des pays à faibles ressources et à faibles infrastructures sanitaires.

Cycle parasitaire du paludisme et cibles vaccinales

Le paludisme, dont la transmission est vectorielle (anophèle femelle), est dû au parasite *Plasmodium* dont il existe cinq espèces pathogènes chez l'homme : *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et, de mise en évidence récente, *P. knowlesi*. *P. falciparum* est l'espèce la plus répandue en zone tropicale. Il est retrouvé essentiellement en Afrique, mais aussi en Asie et en Amérique latine et est la cible principale de la recherche vaccinale du fait de son impact sur la morbidité palustre. Ce parasite est un organisme complexe dont le cycle de reproduction comporte plusieurs stades qui se partagent entre

l'homme et le moustique anophèle.³ Ce cycle comprend trois étapes : l'étape pré-érythrocytaire (principalement au niveau hépatique), l'étape érythrocytaire asexuée, et finalement la phase sexuée sporogonique (fig. 1). À chaque étape, le parasite exprime des protéines spécifiques qui sont autant de cibles potentielles pour des candidats-vaccins.

La transmission de *P. falciparum* se fait par l'inoculation de sporozoïtes durant le repas sanguin de l'anophèle femelle. Cet événement démarre la phase préérythrocytaire. Celle-ci est la première cible vaccinale visant des protéines à la surface des sporozoïtes mais également des hépatocytes. Les sporozoïtes migrent dans le foie, infectant une petite quantité d'hépatocytes. Un seul sporozoïte est à l'origine de dizaines de milliers de parasites asexués ou mérozoïtes. Tous les mérozoïtes sont relâchés dans la circulation sanguine environ une semaine après l'invasion initiale du foie (pas de formes dormantes dans le foie pour *P. falciparum*). Cette première étape du cycle ne provoque pas de symptômes cliniques, et il ne semble pas exister d'immunité acquise vis-à-vis de cette phase.⁴

Chaque mérozoïte libéré du foie peut envahir un globule rouge et se multiplier plus de 20 fois tous les 2 jours lors de ce cycle érythrocytaire avant l'éclatement du globule rouge et le relargage des mérozoïtes. Chez une personne non immunisée, cette cascade d'événements aboutit à la production d'environ 10⁸ parasites par millilitre de sang en une semaine, avec des symptômes cliniques débutant dans les 2 à 3 jours suivant le début de cette étape. Cette deuxième étape constitue une autre cible vaccinale permettant l'inhibition de l'invasion ou de la multiplication intra-érythrocytaire.

Après 2 ou 3 cycles érythrocytaires, un petit pourcentage de ces parasites asexués de la phase sanguine se transforme en formes sexuées ou gamétocytes, par des mécanismes encore mal compris. Ces formes peuvent alors infecter l'anophèle femelle lors d'un repas san-

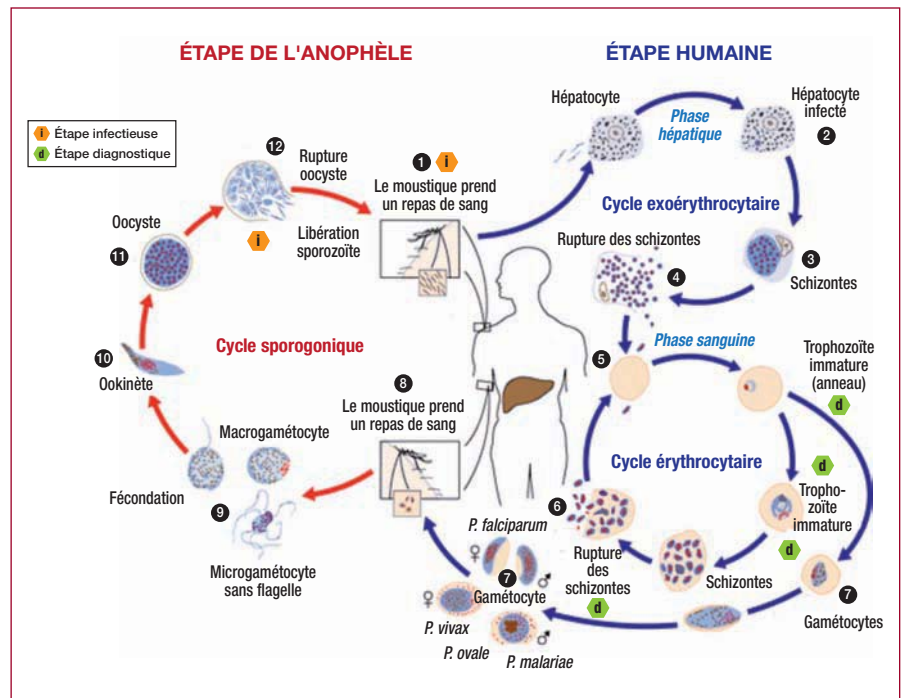


FIGURE 1 Cycle de *Plasmodium*. Source : Centers for Disease Control and prevention (CDC).

guin. Les gamètes mâles et femelles de *P. falciparum* ingérés par le moustique subissent leur fécondation dans l'intestin de l'insecte, à l'origine d'ookinètes puis de sporozoïtes qui migrent alors vers les glandes salivaires de l'anophèle.⁴ Une nouvelle infection humaine est à ce moment possible par piqûre du moustique porteur de sporozoïtes. Cette troisième étape représente une autre cible vaccinale d'intérêt « collectif » par interruption de la fertilisation du parasite dans l'intestin de l'anophèle et donc du cycle du *Plasmodium* en induisant des anticorps neutralisants contre les protéines de surface des gamétocytes et ookinètes.

Immunité naturelle et historique de la vaccination antipaludique

Un point clé dans le paludisme et dans la potentialité d'une vaccination est que cette maladie induit déjà une immunité naturellement acquise en régions d'endémie, principalement à médiation humorale, avec possibilité de détecter dans le sang des anticorps contre les pro-

téines de surface des mérozoïtes et des érythrocytes infectés. Cette immunité partielle (prémunition ou semi-immunité pour les Anglo-Saxons) se développe lentement après plusieurs années d'exposition, doit être entretenue par la perpétuation de l'exposition au parasite, et est en partie dépendante de la zone géographique où vit la population (spécificités antigéniques des souches circulant dans une région donnée).^{5,6} Son bénéfice essentiel, une fois qu'elle est acquise, est d'éviter les formes graves et donc mortelles. C'est en raison de sa lenteur d'acquisition (4 à 6 ans) que la mortalité du paludisme touche essentiellement les enfants de moins de 5 ans en zone d'endémie. Dans ces zones, les adultes maintiennent un niveau d'anticorps circulants suffisant pour contrôler la multiplication parasitaire dans la phase sanguine du cycle, avec pour corollaire la possibilité d'un portage asymptomatique chronique (qui contribue largement à l'entretien de cette prémunition) et, lorsque la parasitémie franchit le seuil d'expression clinique de la

maladie, une capacité à réduire spontanément la durée et l'intensité des symptômes ainsi que le niveau de la parasitémie. Le niveau d'efficacité de cette prémunition est très dépendant du niveau d'exposition aux parasites, ce qui explique des variations interindividuelles dans une zone donnée et dans les niveaux de protection des populations selon la typologie géo-épidémiologique du paludisme.

La prémunition est plus solide dans les zones où la transmission est stable sur l'année, et à l'inverse, moins efficace quand l'exposition au parasite est limitée dans le temps (zone de transmission instable).⁴

On sait, depuis 1967 et les travaux de Nussenzweig, qu'une immunisation avec des sporozoïtes irradiés pouvait protéger la souris d'une infection avec *Plasmodium berghei*.^{7,8} Il fut ensuite montré que des hommes piqués par des moustiques porteurs de sporozoïtes irradiés étaient protégés à 100 % d'une infection par le paludisme dans les 9 semaines qui suivaient la piqûre.⁶ Une des difficultés rencontrées au cours de ces recherches initiales était le fait que l'immunité apportée par des antigènes complexes comme les sporozoïtes irradiés (ainsi que par l'infection naturelle) était difficile à reproduire en utilisant des antigènes purifiés.

La piste colombienne

Même si ce fut finalement un échec, un des pionniers du vaccin antipaludique « moderne » a été le Colombien Patarroyo. Son vaccin était une molécule chimérique élaborée à l'aide de plusieurs protéines dont une dérivée de la protéine circumsporozoïte (CSP, antigène le plus représenté à la surface du sporozoïte).⁹ Une étude de phase III en Colombie avait montré une efficacité jugée initialement prometteuse entre 40 et 60 % (diminution du nombre d'épisodes cliniques de paludisme à *P. falciparum* entre le groupe vacciné et le groupe placebo). Ce vaccin, nommé Spf66, a ensuite été testé dans des zones géographiques de haute

endémicité de paludisme en Afrique. L'efficacité vaccinale s'est alors révélée très décevante : 25 % en Tanzanie, et pratiquement nulle chez des enfants de 6 à 11 mois lors d'un essai réalisé en Gambie.⁹ Ce vaccin, abandonné depuis, montrait donc, en dehors de questions méthodologiques dans la réalisation de certains essais cliniques, une efficacité variable selon la zone géographique (peut-être en lien avec des spécificités de souche et avec l'immunité naturelle acquise selon le degré d'endémicité du paludisme dans le pays) et qui restait globalement faible. Ces premiers essais ont cependant renforcé l'idée de l'intérêt d'utiliser la protéine CSP. Cet antigène a en effet la capacité d'induire la synthèse d'anticorps qui inhibent l'invasion des hépatocytes par les sporozoïtes, mais également d'induire une réponse à médiation cellulaire T capable de détruire les cellules hépatiques infectées. En raison de la faible représentation de la protéine CSP pour les épitopes des lymphocytes T, la solution a été de créer une particule vaccinale hybride nommée RTS,S constituée de la protéine CSP du *P. falciparum* et de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs), améliorant ainsi l'immunogénicité de la particule vaccinale.³ CSP est formée d'une région terminale (RI), d'une

région centrale (NANP) et d'une région terminale C (fig. 2). La région centrale contient l'épitope pour les lymphocytes B à l'origine de la synthèse d'anticorps bloquant *in vitro* l'infection des cellules hépatiques par les sporozoïtes. RTS,S induit également une réponse spécifique T CD4⁺ mais qui est faiblement corrélée à une protection contre l'infection. RTS,S ne semble pas induire de réponse T CD8⁺ spécifique contre la protéine CSP. Malgré cette association de la CSP et l'antigène HBs, RTS,S gardait une immunogénicité insuffisante, ce qui a motivé l'adjonction d'adjuvants aboutissant au candidat-vaccin RTS,S/AS01 dont la mise au point a été le fruit de la collaboration entre les laboratoires GlaxoSmithKline et le *Walter Reed Army Institute of Research* depuis le milieu des années 1980, puis plus récemment avec le consortium international *Malaria Vaccine Initiative* financé en grande partie par la Fondation Bill et Melinda Gates.

D'autres adjuvants ont également été étudiés par la suite en association avec ce vaccin. Lors d'un essai chez des volontaires sains adultes, les sujets recevant le vaccin composé de RTS,S associé aux adjuvants AS04 (à base de lipide A monophosphorylé ou MPL) et AS03 (à base de squalène) n'ont pas été protégés

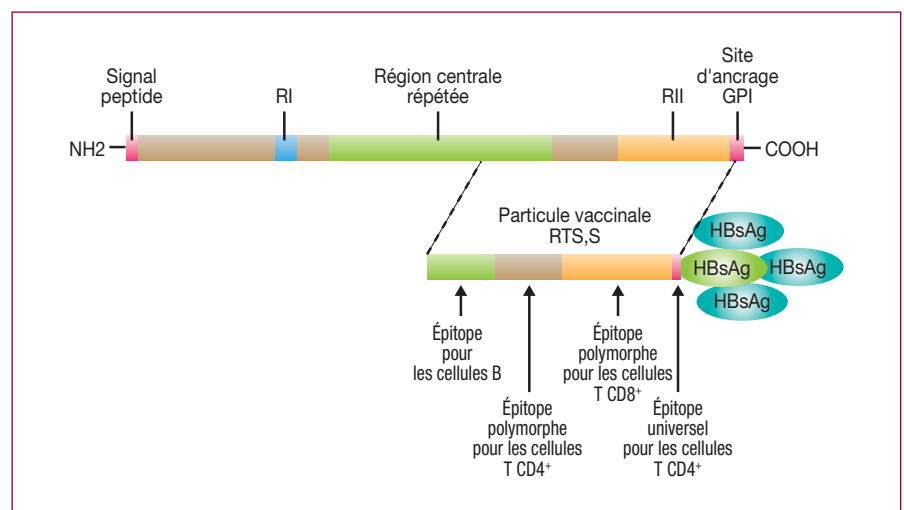


FIGURE 2 Représentation de la protéine de surface CSP et du vaccin RTS,S. D'après la réf. 3. AgHBs : antigène de surface de l'hépatite B ; CSP : protéine circumsporozoïte ; NANP : région centrale ; RI et RII : région terminale.

après piqûre de moustiques infectés.¹⁰ En revanche, on a observé une efficacité avec une protection de 86 % (risque relatif d'infection de 0,14, intervalle de confiance à 95 % : 0,02-0,88) pour le groupe ayant reçu le vaccin contenant l'adjuvant AS02 (à base de MPL et de QS21, adjuvant immunologique naturel extrait d'un arbre d'Amérique du Sud).¹⁰ Le vaccin RTS,S/AS02 a alors été étudié dans plusieurs essais randomisés chez l'adulte et l'enfant avec des efficacités à court terme (suivi de 6 mois) variant de 34 à 66 %. D'autres approches de développement vaccinal ont été étudiées avec des antigènes de mérozoïtes et de gamétocytes recombinants, des vaccins fabriqués à partir de l'ADN ou de sporozoïtes irradiés (fig. 3), mais ils apparaissent, pour le moment, très en retrait en termes de possibilité de protection par rapport au vaccin RTS,S.

Avancées actuelles des candidats-vaccins

Comme évoqué plus haut, l'approche habituelle pour la réalisation d'un vaccin contre le paludisme est de cibler les différentes phases du cycle de *P. falciparum* (fig. 3).

Phase préérythrocytaire

L'intérêt d'un vaccin à ce stade est de favoriser une réponse anticorps permettant de neutraliser les sporozoïtes et de prévenir l'invasion hépatocytaire. Au-delà de son intérêt prioritaire de santé publique en zone d'endémie, ce type de vaccin pourrait être intéressant chez le voyageur en prévenant l'apparition de signes cliniques malgré une infection.

Parmi les nombreux vaccins candidats, celui utilisant la particule RTS,S, déjà évoqué plus haut, avec ses différentes formulations, est le plus avancé dans son développement clinique. Il est dérivé de la protéine circumsporozoïte à la surface du sporozoïte, et l'association à l'adjuvant AS01 a été la plus étudiée. Un essai de phase I en 1988 avait permis de montrer à la fois une bonne tolérance et des don-

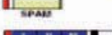
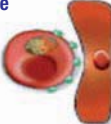
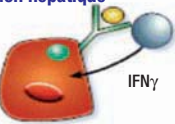
Stade du cycle de vie de <i>Plasmodium</i>	Cibles	Vaccins	Phase d'étude clinique
Inoculation de sporozoïtes  Antiparasite : les anticorps inhibiteurs réduisent la quantité inoculée	CSP 	RTS,S 	Phase II
	TRAP 		Phase II
	AMA-1 		Phase I
Invasion des mérozoïtes  Antiparasite : les anticorps inhibiteurs préviennent une parasitémie élevée	MSP1 	FMPI 	Phase IIb
	MSP3 		Phase I
	AMA-1 		Phase I
Adhérence cellulaire  Antimaladie : les anticorps inhibiteurs bloquent la séquestration	var2CSA 		Recherche
	PIEMP1s 		Préclinique
Stade de maturation hépatique  Antiparasite : les cellules T sécrétant l'interféron γ détruisent les hépatocytes infectés		GAP 	Recherche
Pénétration des ookinètes  Vaccin altruiste : les anticorps inhibiteurs réduisent le taux de transmission	Pfs25 		Recherche
	Pfs28 		

FIGURE 3 Différentes cibles vaccinales du cycle parasitaire. D'après la réf. 2.

nées d'immunogénicité encourageantes. Plusieurs autres essais ont été réalisés pour ce vaccin avec des formulations différentes pour améliorer l'immunogénicité.¹¹ En 2008, une étude randomisée a comparé RTS,S/AS01B et RTS,S/AS02A chez 102 adultes sains non immuns en zone d'endémie en termes de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité clinique à court et long terme avec une série de 3 injections à un mois d'intervalle.¹¹ Les résultats ont montré une bonne tolérance des deux vaccins avec des effets secondaires attendus (douleur au site d'injection essentiellement).

L'efficacité, basée sur l'incidence de la parasitémie dans les 28 jours suivant la dernière injection vaccinale, a été estimée à, respectivement, 50 % et 32 %.¹¹ En ce qui concerne la population pédi-

atrique, une autre étude randomisée portant sur 2 022 enfants de 1 à 4 ans au Mozambique en 2004 a montré l'efficacité de 3 doses de vaccin RTS,S/AS02 en constatant une réduction de 29 %, par rapport au groupe contrôle non vacciné, de la prévalence d'infections par *P. falciparum* à 21 mois de suivi. On observait également une diminution de 37 % de la prévalence de la parasitémie à 6 mois et une diminution de 57 % des événements cliniques graves.^{12, 13} Le suivi a montré une protection vaccinale partielle de ces enfants pendant au moins 18 mois.^{12, 13} Des résultats partiels d'une étude multicentrique de phase III de grande envergure, commencée en mai 2009 dans 7 pays africains (Burkina Faso, Gabon, Ghana, Kenya, Malawi, Mozambique, Tanzanie), viennent d'être publiés

et ont suscité beaucoup d'enthousiasme mais aussi d'interrogations, notamment sur le bien-fondé de la publication des résultats partiels et par ailleurs sur ce que donneront ces résultats sur le long terme, critère essentiel pour un vaccin ayant un objectif de santé publique.¹⁴ Ce vaccin RTS,S/AS01 a été évalué chez des enfants africains entre mars 2009 et janvier 2011 après injection de 3 doses ; 14 mois après la première dose de vaccin, l'incidence d'accès palustre était de 0,32 par personne/année dans le groupe vacciné contre 0,55 dans le groupe contrôle. Globalement, durant les 12 mois suivant le début de la vaccination, le vaccin permettait de réduire de 55 % les épisodes cliniques de paludisme (plutôt plus que ce qui était espéré) et apportait une protection de 35 % sur les accès palustres graves (plutôt moins que ce qui était espéré).^{14, 15} Si ces résultats sont très encourageants, de nombreuses questions fondamentales restent cependant sans réponse comme la durée de la protection, le rythme des doses vaccinales de rappel nécessaires et la faisabilité à large échelle d'une telle vaccination. Par ailleurs, si la tolérance apparaissait globalement satisfaisante, un surrisque de réactions fébriles et surtout d'épisodes convulsifs dans le bras RTS,S/AS01 justifiera une attention particulière lors de l'analyse des résultats définitifs.

Phase sanguine asexuée

À cette étape, le but du vaccin est l'induction d'un titre élevé d'anticorps contre certaines cibles antigéniques pour inhiber la multiplication ou l'invasion érythrocytaire. La plupart des vaccins ciblant cette phase ont initialement été fondés sur deux protéines : *merozoite-surface protein 1* (MSP1) et *apical membrane-antigen 1* (AMA1) [fig. 3],¹⁶ avec une efficacité limitée dans des essais de phase IIa/b, y compris pour des vaccins combinant MSP1 et AMA116. À la fin de l'année 2011, une variante de candidat-vaccin MSP, le vaccin MSP3 développé par l'équipe de Pierre Druilhe à l'Institut Pasteur, a montré de très bons

résultats chez 45 enfants âgés de 12 à 24 mois au Burkina Faso. Il s'agissait d'un essai contrôlé de phase Ib, randomisé, qui a montré une réduction significative de l'incidence du paludisme chez les enfants ayant reçu une dose faible ou forte du vaccin MSP3 (respectivement 1,2 et 1,9 cas/100 jours) par rapport au groupe contrôle (5,3 cas/100 jours) qui recevait un vaccin contre l'hépatite B.¹⁷

Phase sexuée

Les vaccins ciblant cette étape du cycle du parasite ne permettent pas de prévenir une infection chez l'individu vacciné mais peuvent empêcher ou diminuer la transmission du parasite à de nouveaux hôtes. Ils s'inscrivent donc dans une logique de santé publique et potentiellement d'éradication du paludisme par rupture de la chaîne de transmission en association avec le contrôle des vecteurs.^{4, 5} Cette approche vaccinale permettrait d'interrompre l'étape de fertilisation du parasite dans l'intestin de l'anophèle et donc le cycle du *Plasmodium* en induisant des anticorps neutralisants contre les protéines de surface des gamétocytes et ookinètes.⁵ Les principales protéines visées sont Pfs25 et Pfs28 qui ne s'expriment que lors du passage chez le moustique. En pratique, le développement de ce type de vaccins « bloqueurs de transmission » reste difficile car, premièrement, il nécessite un taux d'anticorps très élevé pour être efficace et, deuxièmement, il n'a pas de bénéfice direct pour la personne vaccinée mais uniquement pour la communauté vaccinée.⁴

À l'inverse, la combinaison d'un vaccin « bloqueur de transmission » et d'un vaccin dirigé contre la phase préérythrocytaire (donc agissant sur l'incidence de la maladie elle-même) permettrait de passer outre ces inconvénients. Les difficultés techniques pour mettre au point un tel vaccin sont considérables, la quête du meilleur vaccin possible n'est donc pas finie. La prochaine génération de vaccins devra garantir une protection clinique importante, idéalement supérieure à

80 %, pour montrer un bénéfice significatif par rapport à RTS,S/AS01. Dans les autres approches en cours, l'augmentation de l'immunogénicité par une stratégie d'amorce-rappel (*prime-boost*) visant à présenter un antigène avec des vecteurs différents est séduisante mais encore loin d'un résultat concret.

Le pire scénario

En dépit d'un recul significatif ces dernières années, dont on attend cependant la confirmation dans le temps, et qui pourrait être remis en question par le développement de la résistance du parasite aux dérivés de l'artémisinine et des anophèles aux insecticides pyréthrinoides, le paludisme reste un problème de santé majeur en zone tropicale et tout particulièrement en Afrique subsaharienne. En complément de la lutte antivectorielle par les pyréthrinoides et de l'amélioration des stratégies de prise en charge, sa prévention passe par la mise au point d'un vaccin sûr, efficace et compatible avec une utilisation dans un cadre de santé publique. Plusieurs décennies de recherche ont confirmé la difficulté à mettre au point un tel vaccin pour des raisons à la fois techniques, liées à la complexité antigénique du parasite et à la connaissance insuffisante des mécanismes immunologiques, mais aussi économiques du fait d'un coût de recherche important pour une maladie touchant essentiellement des populations pauvres. Malgré des avancées récentes encourageantes, notamment avec les candidats-vaccins RTS,S/AS01 ciblant la phase précoce de l'infection et MSP3 ciblant les manifestations cliniques ayant montré chez des jeunes enfants des résultats d'efficacité intéressants, avec, apparemment, une bonne tolérance, il serait utopique de considérer qu'un vaccin décisif en termes de santé publique soit envisageable à brève échéance. Pourtant, l'OMS envisage une mise à disposition du vaccin RTS,S/AS01 dans 3 ans si les résultats définitifs de l'essai de phase III (qui devraient être disponi-

bles en 2014) confirment et renforcent les résultats préliminaires évoqués plus haut.¹⁵ En dépit de cette discordance entre l'optimisme de l'OMS et la prudence qui devrait être de mise devant des données encore incertaines, il n'est pas moins vrai que l'on dispose maintenant de plus en plus d'arguments pour penser que la mise au point d'un vaccin contre le paludisme est possible. La recherche doit être intensifiée pour permettre une mise à disposition effective d'un ou de plusieurs vaccins, dont les cibles d'action pourraient être complémentaires de façon à pouvoir agir à la fois sur la rupture de la chaîne de transmission et sur l'incidence de la maladie. C'est dire si l'effort financier, à la fois des industriels mais aussi de la communauté internationale et des États concernés, reste important, car la mise au point d'un vaccin efficace et bien toléré n'aura de sens que si en aval une logistique adéquate est disponible pour assurer une couverture large et régulière. Les difficultés financières secouant le monde actuellement tombent ainsi au plus mauvais moment car elles risquent d'entraîner une diminution de l'effort financier nécessaire à la fois pour consolider les bénéfices épidémiologiques obtenus récemment et pour la recherche vaccinale alors que, techniquement, et pour la

première fois dans l'histoire du paludisme, il est raisonnable d'envisager qu'un contrôle du paludisme au niveau mondial et tout particulièrement en Afrique subsaharienne soit envisageable. Le pire scénario serait alors que la progression de la résistance aux antipaludiques et aux insecticides prenne de vitesse le développement vaccinal et que tout le bénéfice obtenu ces dernières années soit annulé. Espérons que les bailleurs de fonds internationaux, poussés en cela par une opinion publique qui devrait être mieux sensibilisée à ce moment clé que vit le paludisme actuellement, comprendront que ce n'est pas le moment de baisser les bras... •

Pierre Loulergue est investigateur pour des essais cliniques avec MSD, GSK biologicals et Sanofi Pasteur MSD.
Olivier Bouchaud a bénéficié d'une prise en charge pour des congrès de médecine des voyages par le laboratoire GSK.
Frédéric Méchai déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts.

SUMMARY Immunization against malaria

Malaria is a great endemic infectious disease, as well as HIV and tuberculosis, responsible world-wide for millions of deaths every year, especially in children. Despite vector control intensification, significant epidemiological improvement and arrival of new and effective antimalarials, malaria remains a major public health issue. The development of a vaccine is still a public health priority because it would considerably modify malaria epidemiology in a relatively near future if associated with vector control and improvement of diagnosis and treatment. In the sixties,

several studies have assessed vaccine-candidates targeting different stages of *Plasmodium falciparum* cycle with different approaches depending on targets. Some aiming a reduction of morbidity and mortality, others a transmission disruption (through vaccine specific of the pre-erythrocytic stage using the circumsporozoite protein with promising phase 3 studies). Other vaccine targets are being studied with hopefully an effective knowledge of the immunological mechanisms.

RÉSUMÉ Vaccination contre le paludisme

Le paludisme, comme l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine et la tuberculose, fait partie des grandes endémies infectieuses responsables de millions de morts tous les ans à travers le monde et touchant plus particulièrement les enfants. Malgré l'avènement de nouveaux antipaludiques efficaces et une intensification de la lutte antivectorielle, et en dépit d'une amélioration épidémiologique significative, le paludisme reste un problème de santé publique considérable. La mise au point d'un vaccin reste donc un enjeu de santé publique majeur car, conjugué aux autres cibles de la lutte contre cette maladie (lutte antivectorielle, amélioration du diagnostic et du traitement), il pourrait faire envisager une modification considérable de l'épidémiologie du paludisme à moyen terme. Depuis les années 1960, plusieurs études ont évalué des candidats-vaccins ciblant différentes phases du cycle de *Plasmodium falciparum* avec des approches différentes selon ces cibles, certaines visant une réduction de la morbidité, d'autres une rupture de la transmission grâce à une action sur le cycle sexué du parasite. Une des approches les plus intéressantes semble être le vaccin RTS,S spécifique de la phase préérythrocytaire en utilisant l'antigène circumsporozoite, dont les études de phase III ont montré des résultats encourageants. D'autres cibles vaccinales sont également à l'étude, et on peut espérer un vaccin efficace dans les années à venir en dépit de la complexité antigénique du parasite et de la connaissance insuffisante des mécanismes immunologiques qu'il induit.

RÉFÉRENCES

1. WHO. Impact of malaria control. In: World malaria report 2010. Genève: WHO Press, 2010:39-62.
2. <http://www.un.org/apps/news/story.asp?NewsID=27137>
3. Regules JA, Cummings JF, Ockenhouse CF. The RTS,S vaccine candidate for malaria. Expert Rev Vaccines 2011;10:589-99.
4. Crompton PD, Pierce SK, Miller LH. Advances and challenges in malaria vaccine development. J Clin Invest 2010;120:4168-78.
5. Matuschewski K, Mueller AK. Vaccines against malaria: an update. FEBS Journal 2007;274:4680-7.
6. Roestenberg M, Mccall M, Hopman J, et al. Protection against a malaria challenge by sporozoite inoculation. N Engl J Med 2009;361:468-77.
7. Nussenzweig RS, Vanderberg J, Most H, Orton C. Protective immunity by the injection of x-irradiated sporozoites of plasmodium berghei. Nature 1967;216:160-2.
8. Rappuoli R, Aderem A. A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria. Nature 2011;473:463-9.
9. Amador R, Patarroyo ME. Malaria vaccines. J Clin Immunol 1996;16:183-9.
10. Stoute JA, Slaoui M, Heppner DG, et al. A preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against plasmodium falciparum malaria. N Engl J Med 1997;336:86-91.
11. Kester KE, Cummings JF, Ofori-Anyinam O, et al. Randomized, double-blind, phase 2a trial of falciparum malaria vaccines RTS,S/AS01B and RTS,S/AS02A in malaria-naïve adults: safety, efficacy, and immunologic associates of protection. JID 2009;200:337-46.
12. Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Aide P. Duration of protection with RTS,S/AS0A malaria vaccine in prevention of Plasmodium falciparum disease in Mozambican children: single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:2012-8.
13. Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Milman J. Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against Plasmodium falciparum infection and disease in young African children: randomised controlled trial. Lancet 2004;364:1411-20.
14. Agnandji ST, Lell B, Soulanoudjingar SS, et al; The RTS,S clinical trials partnership. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. N Engl J Med 2011;365:1863-75.
15. White NJ. A vaccine for malaria. N Engl J Med 2011;365:1926-7.
16. Goodman AL, Draper SJ. Blood-stage malaria vaccines: recent progress and future challenges. Ann Trop Med Parasitol 2010;104:189-211.
17. Sirima SB, Cousens S, Druilhe P. Protection against malaria by MSP3 candidate vaccine. N Engl J Med 2011;11:1062-4.